

Обострение идиопатического легочного фиброза

С.Н.Авдеев^{1,2}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Обострение идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, обычно развивающееся в сроки < 1 мес., характеризующееся при проведении компьютерной томографии высокого разрешения новыми изменениями, такими как диффузные двусторонние изменения по типу матового стекла и / или консолидаты, а также отсутствием других явных клинических причин ухудшения — перегрузка объемом, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и т. п. Обострения ИЛФ подразделяются на «вызванные», т. е. имеющие причины (например, инфекции, хирургические операции, лекарственная токсичность и др.), и идиопатические обострения — случаи, где причину установить не удается. По результатам рандомизированных исследований 1-годичная заболеваемость обострением ИЛФ составляет около 8 %, а по результатам ретроспективных исследований — 19 %. Важным фактором риска развития обострений ИЛФ являются тяжелые формы ИЛФ. Внутригоспитальная летальность при обострении ИЛФ составляет > 50 %, а средняя выживаемость больных после обострения ИЛФ — 1–4 мес. В настоящее время методы терапии, эффективность которых была бы доказана при обострении ИЛФ, отсутствуют. В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются глюкокортикостероиды в высоких дозах и антибактериальные препараты. Риск развития обострений уменьшается при назначении антифибротической терапии, а при терапии нинтеданибом число подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ снижается на 68 %. Отмечается необходимость дальнейшего изучения потенциальных методов профилактики и терапии обострений ИЛФ в клинических исследованиях.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, обострение, прогноз, антифибротическая терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev^{1,2}

- 1 – I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) is defined as an acute clinically significant respiratory deterioration characterized by evidence of new, widespread alveolar abnormalities, such as diffuse bilateral ground-glass opacification and/or consolidation, and the absence of other obvious clinical causes like fluid overload, left heart failure, or pulmonary embolism, etc. AE-IPF is subcategorized as “triggered” (where specific causes are identified, for example, infections, surgery procedures, drug toxicity, etc.) or “idiopathic” (where no specific causes are identified). In randomized trials, the annual incidence of AE-IPF is about 8%, in retrospective studies it reaches 19%. Severe forms of IPF are an important risk factor for the development of AE-IPF. In-hospital mortality from AE-IPF is more than 50%, and the average survival of patients with AE-IPF is 1–4 months. Currently, there remain no proven, effective therapies for AE-IPF. In real clinical practice patients with AE-IPF still receive high doses of systemic corticosteroids and antibiotics. Antifibrotic therapy can reduce the risk of exacerbations; it has been shown that therapy with nintedanib leads to a reduction in the number of confirmed/suspected AE-IPF by 68%. It is necessary to further study the potential methods of prevention and therapy of AE-IPF in future clinical trials.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, exacerbation, prognosis, antifibrotic therapy.

For citation: Avdeev S.N. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 469–482 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является хроническим, неуклонно прогрессирующим заболеванием легких неизвестной этиологии [1–3]. Прогноз заболевания весьма негативный: по данным крупных эпидемиологических исследований,

средняя выживаемость больных ИЛФ составляет около 3 лет, а 5-летняя выживаемость — около 30 % [4, 5]. Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является прогрессирующая дыхательная недостаточность [6, 7]. Несмотря на относительно

постепенное прогрессирование ИЛФ, течение заболевания может осложняться остро возникающими эпизодами ухудшения симптомов; данные острые эпизоды предложено обозначать как обострение ИЛФ [8–12]. Впервые на проблему развития обострений при ИЛФ обратили внимание японские врачи [8], впоследствии это осложнение ИЛФ описано в работах клиницистов из Европы и США [10, 11].

Определение

В 2007 г. представлены первые согласованные критерии обострения ИЛФ [11], пересмотренные международной рабочей группой (2016) (см. таблицу) [13]. В новом документе обострение ИЛФ определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, обычно развивающееся в сроки < 1 мес., характеризующееся новыми признаками при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), такими как диффузные, двусторонние изменения по типу матового стекла и / или консолидаты, а также отсутствием других явных клинических причин ухудшения, таких как перегрузка объемом, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) и др. [13].

Это более широкое определение и основано на критериях, которые доступны для реальной клинической практики. В противоположность предыдущему определению, предложено подразделять обострения ИЛФ на «вызванные», т. е. имеющие причины (например, инфекции, хирургические операции или другие процедуры, лекарственная токсичность) и идиопатические обострения, т. е. случаи, когда причину установить не удастся [13].

Клиницисты, ведущие пациентов с обострением ИЛФ, должны тщательно изучить возможные экстрапаренхиматозные (внелегочные) причины ухудшения заболевания (такие как ТЭЛА, пневмоторакс, плевральный выпот) и попытаться выявить рентгенологические (новые билатеральные инфильтраты

Таблица

Определение и критерии диагностики обострения идиопатического легочного фиброза [11]

Table

Definition and diagnostic criteria of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [11]

Определение обострения ИЛФ
Острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями
Диагностические критерии обострения ИЛФ
<ul style="list-style-type: none"> установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ типично острое ухудшение или развитие одышки, развивающееся в сроки < 1 мес. новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла и / или консолидации на фоне картины обычной интерстициальной пневмонии при проведении КТВР ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.



Рис. 1. Модифицированная концептуальная структура для диагностики обострения идиопатического легочного фиброза [13]

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; СН – сердечная недостаточность; ЛС – лекарственные средства.

Figure 1. Modified conceptual structure of diagnosis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [13]

по типу матового стекла / консолидации) или гистологические (свидетельства острого повреждения легких на фоне картины обычной интерстициальной пневмонии) признаки, при помощи которых диагноз «обострение ИЛФ» подтверждается (рис. 1). Основным методом в диагностической программе обострений ИЛФ является КТВР грудной клетки, которая должна быть проведена у всех пациентов (при условии обеспечения всех требований к безопасности процедуры).

Пересмотренное определение обострения ИЛФ является более практичным и позволяет рассматривать его как более широкую гамму острых проблем при ИЛФ. В том случае, когда речь идет об остром событии с неясной причиной и все перечисленные критерии обострения отсутствуют, используется термин «возможное обострение ИЛФ» [13]. Например, такая ситуация возможна, если изменения по типу матового стекла присутствуют только с одной стороны, либо КТВР вообще отсутствует [11].

Клиническая картина и диагностические исследования

Клинически обострение ИЛФ представляет собой быстрое ухудшение респираторных симптомов, в частности нарастание одышки в сроки < 1 мес. [11, 13]. К дополнительным признакам можно отнести кашель, повышение продукции мокроты, лихорадку и гриппоподобные симптомы [10, 12, 14, 15]. Нередко требуется госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведе-

ния респираторной поддержки [11], т. к. во многих случаях при поступлении отмечается тяжелая гипоксемия. При обострении ИЛФ характерны показатели соотношения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) и фракции кислорода на вдохе (FiO_2) < 225 мм рт. ст. или снижение $\text{PaO}_2 \geq 10$ мм рт. ст. [11].

Достоверный диагноз обострения ИЛФ по-прежнему является сложной клинической проблемой. Для подтверждения обострения ИЛФ необходимо проведение достаточно большого объема диагностических исследований и исключения многих состояний, таких как инфаркт миокарда, ТЭЛА, перегрузка объемом и т. п. (см. рис. 1). Необходимым исследованием при обострении ИЛФ является КТВР. Наиболее важными находками КТВР являются новые двусторонние альвеолярные изменения по типу матового стекла и, возможно, консолидаты (рис. 2) [16–19]. Данные изменения могут располагаться периферически, мультифокально и диффузно, 2 последних паттерна ассоциированы с гистологическими изменениями в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [20, 21]. В нескольких исследованиях показано, что степень вовлечения легочной паренхимы по данным КТВР связано с клиническими исходами обострения ИЛФ [17–19]. Распределение свежих паренхиматозных затемнений может иметь прогностическое значение: в исследовании *M. Akira et al.* летальность больных с диффузными паренхиматозными затемнениями составила 100 %, с мультифокальными затемнениями — 50 %, с периферическими затемнениями — 17 % [16].

Даже если у пациента КТВР до обострения не проводилась, наличие в период ухудшения заболевания на КТВР таких изменений, как двусторонние поля «матового стекла» и / или консолидаты на фоне паттерна обычной интерстициальной пневмонии вполне достаточно для подтверждения обострения ИЛФ [13]. Термин «возможное обострение ИЛФ» должно использоваться при наличии только односторонних изменений по типу матового стекла [11].

При обострении ИЛФ чаще всего гистологически присутствуют изменения в виде ДАП [9, 20–22], в то же время альтернативными находками могут быть организуемая пневмония, альвеолярные геморрагии и неспецифические воспалительные изменения [11, 23, 24]. На ранних этапах острое повреждение легких характеризуется интерстициальным отеком и формированием гиалиновых мембран [13].

Также в биоптатах легочной ткани при обострении ИЛФ могут быть обнаружены гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и миофибробластические фокусы [10].

У пациентов с обострением ИЛФ обычно выявляются увеличение концентрации маркеров системного воспаления, такие как повышение уровня лейкоцитов в периферической крови, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), скорости оседания эритроцитов [12, 15, 24]. К другим биомаркерам, уровень которых значительно повышается во время обострения ИЛФ, относятся маркеры *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и протеин сурфактанта D [25]. Высокие концентрации KL-6 в стабильный период ИЛФ могут быть предиктором развития обострений как ИЛФ, так и комбинации легочного фиброза и эмфиземы [26, 27].

Какое значение имеет фибробронхоскопия (ФБС) среди методов диагностики по поводу обострения ИЛФ? В ряде центров во время обострения ИЛФ ФБС выполняется на рутинной основе с целью проведения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и исключения возможных инфекционных причин обострения. Однако доказательная база данного метода в способности улучшить исходы обострений при крайне тяжелом состоянии пациентов с ИЛФ практически отсутствует. По результатам недавнего исследования, в котором проанализированы 119 процедур ФБС, выполненных у больных ИЛФ с острой дыхательной недостаточностью ($n = 106$), причины ухудшения были найдены лишь в 16 (13 %) из 119 случаев [28]. Более того, установлена практически одинаковая летальность среди пациентов, у которых проводилась или не проводилась ФБС [28]. Таким образом, в настоящее время нет оснований для обязательного проведения ФБС во время обострения ИЛФ.

Несмотря на то, что БАЛ не является стандартной диагностической процедурой во время обострения ИЛФ, в исследованиях [14, 21] показано, что для данного состояния характерен нейтрофильный профиль БАЛ. Более редкими находками при проведении БАЛ в случае обострения ИЛФ могут быть повышенное число лимфоцитов [24, 29] и реактивная гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа [29]. Таким образом, БАЛ все еще является предметом исследований в плане изучения патогенеза обострений ИЛФ и выявления возможных прогностических факторов.

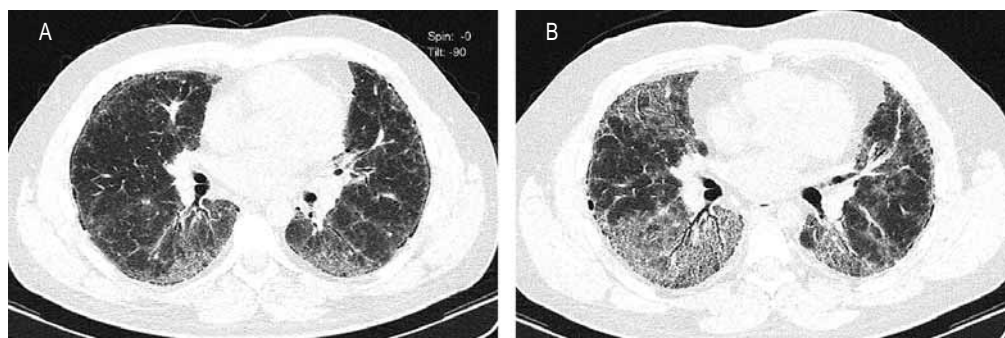


Рис. 2. Картина обострения идиопатического легочного фиброза во время развития обострения по результатам компьютерной томографии высокого разрешения:

А — исходно; В — через 10 мес.
Figure 2. High resolution CT scans of a patient with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; A: at baseline; B: in 10 months

Эпидемиология

Обострение ИЛФ может возникнуть на любой стадии заболевания и иногда является первым проявлением ИЛФ [11, 14, 21]. Точная частота обострений ИЛФ неизвестна, и, безусловно, зависит от используемых определений обострения и градации тяжести заболевания [13, 30]. Влияние определений на статистику обострений было изучено в *post-hoc*-анализе исследования STER-IPF, где заболеваемость «подтвержденным» обострением ИЛФ составила 40 на 1 000 пациентов в год, а совокупная заболеваемость «подтвержденным» и «возможным» обострением — 200 на 1 000 пациентов в год [31]. В метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) средняя заболеваемость обострениями ИЛФ составила 41 на 1 000 пациентов в год [32]. В исследованиях INPULSIS I и II годовичная заболеваемость обострением ИЛФ в группе плацебо составила 7,6 % [33]. По сравнению с РКИ, в ретроспективных исследованиях заболеваемость обострениями ИЛФ еще выше и достигает 19,1 % у пациентов с далекозашедшими стадиями ИЛФ [14, 15, 34, 35]. В ретроспективном анализе исследований из США и Японии заболеваемость обострениями ИЛФ составила 52 на 1 000 пациентов в год [35, 36]. По сравнению с другими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) у пациентов с ИЛФ отмечается наиболее высокий риск развития обострений [37–40]. Возможно, предрасполагающим фактором к развитию обострений ИЛФ является этническая принадлежность — впервые данное состояние было описано у жителей Японии и Кореи, большинство сообщений об обострениях ИЛФ также происходят из стран Юго-Восточной Азии [8, 15, 16, 34]. Однако в 2 РКИ не удалось подтвердить различий по частоте развития обострений между жителями разных регионов мира [33, 41, 42].

Этиология и патогенез

Начало и развитие обострений ИЛФ непредсказуемы; до настоящего времени все еще неясно, что является причиной обострений — внутренний фактор, вызывающий прогрессирование фонового заболевания, или внешний (инфекция, аспирация, ТЭЛА, механический стресс), или все вместе [12–15]. Наиболее вероятно, что условия внешней среды и генетические факторы, взаимодействуя между собой, приводят к развитию обострений только у больных ИЛФ определенных групп [11]. Проводя параллели между обострением ИЛФ и острым респираторным дистресс-синдромом, можно сказать, что легкие пациента с ИЛФ являются более уязвимыми при действии внутренних и внешних триггеров [13]. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению причин и потенциальных биомаркеров обострений ИЛФ.

Повреждение эпителия. Во время обострения ИЛФ причиной повышенной продукции фибрина и ремоделирования может быть повреждение альвеолярно-

го эпителия и потеря целостности эпителиальных клеток [11, 43]. Морфологически это отражается развитием нейтрофилии БАЛ и гистопатологическими изменениями в виде ДАП [12]. Нейтрофильное воспаление регулируется α -дефензинами, уровень которых значительно повышен при обострении ИЛФ [44, 45]. α -Дефензины принадлежат к семейству антимикробных и цитотоксичных пептидов, содержащихся в нейтрофилах млекопитающих [46, 47]. В пользу гипотезы эпителиального повреждения и пролиферации во время обострения ИЛФ свидетельствуют результаты исследования экспрессии генов, по результатам которого выявлена повышенная экспрессия циклина A2 и α -дефензина вместе с распространенным апоптозом клеток легких у пациентов с обострением ИЛФ по сравнению со стабильным течением ИЛФ и здоровым контролем [44]. Более того, уровень α -дефензинов в периферической крови при обострении ИЛФ был значительно повышен, что говорит о потенциальной роли данной молекулы как биомаркера обострения ИЛФ [44]. К другому потенциальному биомаркеру обострения ИЛФ можно отнести фиброциты периферической крови — их уровень повышен при ИЛФ, и наиболее значимо — при обострении данного заболевания [48]. Фиброциты — клетки, позитивные к CD45 и коллагену-1, происходят из мезенхимальных клеток-предшественников, которые могут мигрировать в область повреждения и дифференцироваться до фибробластоподобных клеток, играющих роль в заживлении раневой поверхности, регенерации ткани и развитии легочного фиброза [49, 50]. У больных ИЛФ с уровнем фиброцитов > 5 % от общего числа лейкоцитов отмечается существенно худший прогноз по сравнению с таковым при уровне фиброцитов < 5 % [48].

Другая теория обострения ИЛФ включает вовлечение альтернативной, т. н. M2-активации макрофагов. M2-макрофаги играют важную роль в опухолевой прогрессии и заживлении ран [51], а также в патогенезе различных ИЗЛ [52–54]. Показано, что при обострении ИЛФ в жидкости БАЛ значительно повышены концентрации провоспалительных хемокинов CXCL1 и интерлейкина-8 (продуцируемых классически активированными макрофагами) и противовоспалительных хемокинов (CCL2, CCL17, CCL18, CCL22 и интерлейкина-1ra (продуцируемых M2-активированными макрофагами) [52]. Высокие концентрации CCL18 в БАЛ при стабильном течении ИЛФ с высокой вероятностью предсказывают развитие обострений ИЛФ в будущем [52].

Инфекция. Все больше становится данных о том, что в процесс развития обострений ИЛФ могут быть вовлечены инфекционные факторы — как вирусные, так и бактериальные. Наличие вирусов у некоторых пациентов с обострением ИЛФ выявляется при помощи чувствительных методов, таких как полимеразная цепная реакция [53–55]. Кроме того, недавно были выявлены значительные изменения респираторного микробиома, при этом продемонстрирована повышенная бактериальная нагрузка в БАЛ у лиц

с обострением ИЛФ [56]. К таким выраженным изменениям относятся повышение уровня *Campylobacter spp.* и *Stenotrophomonas spp.*, а также снижение *Veillonella spp.* по сравнению со стабильной фазой ИЛФ [56]. Инфекционная гипотеза обострений ИЛФ поддерживается также фактом того, что обострения чаще всего развиваются в зимнее время (между декабром и маем) [57]; в большинстве исследований показано, что при иммуносупрессивной терапии повышается риск развития обострений ИЛФ [31, 58].

Микроаспирация. Микроаспирация также может рассматриваться как триггер обострений ИЛФ [13]. По результатам *post-hoc*-анализа 3 плацебо-контролируемых исследований отмечено, ни у одного из пациентов с развитием обострения ИЛФ не проводилась антирефлюксная терапия [59]. Более того, в период обострений ИЛФ уровни пепсина в БАЛ значительно выше по сравнению со стабильной фазой, что может быть свидетельством роли микроаспирации в этиологии обострений ИЛФ [60].

Хирургические вмешательства. Хирургическая биопсия легких и другие вмешательства являются другим важным фактором риска обострений ИЛФ. В среднем частота развития обострений ИЛФ после хирургической биопсии легких составляет около 2,5 % [37–40], в то же время после резекции легких по поводу рака у больных с сопутствующим ИЛФ частота развития обострений ИЛФ значительно выше — от 3 до 32 % [61–63]. Низкие показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ) являются дополнительными факторами риска обострений у лиц, подвергающимся хирургическим процедурам [40, 64]. Кроме хирургических операций на легких, факторами риска обострений могут быть и большие нелегочные хирургические вмешательства; так, по данным исследований [65, 66], проведенных в Южной Корее, риск развития обострений после нелегочных хирургических операций составлял 3,3 %. Развитие обострений ИЛФ также описано и после проведения БАЛ [67, 68]. Кроме того, уже появились единичные сообщения, в которых описано развитие обострений ИЛФ даже после проведения трансбронхиальной криобиопсии легких [69, 70].

Факторы риска

Тяжелые или далекозашедшие формы ИЛФ являются важным фактором риска развития обострений ИЛФ, в связи с чем наиболее стабильным фактором риска обострений ИЛФ являются низкие значения ФЖЕЛ [15, 25, 31, 34]. К другим известным факторам риска относятся недавнее снижение ФЖЕЛ [34, 36], низкие значения ДСЛ [31] и 6-минутного шагового теста [31], снижение уровня оксигенации [31, 36], выраженная одышка [3, 34] и наличие в анамнезе обострений ИЛФ [35].

M. Selman et al. (2007) предложено подразделять течение ИЛФ на «быстрое» и «медленное» прогрес-

сирование в зависимости от длительности симптомов до момента постановки клинического диагноза [71]. И хотя данное исследование посвящено не обострениям ИЛФ, можно провести некоторые параллели между быстрым прогрессированием и обострениями — например, при «быстром» прогрессировании скорость миграции фибробластов оказалась существенно выше [71].

Достаточно убедительно показана зависимость между недавним снижением ФЖЕЛ и повышенным риском развития обострений ИЛФ [34, 36], поэтому больший интерес представляет изучение вариабельности ФЖЕЛ. Ежедневная оценка спирометрии в домашних условиях является обещающим методом для мониторинга клинического течения ИЛФ и раннего выявления его обострений [72].

Дополнительными факторами риска обострений ИЛФ являются легочная гипертензия [73], ишемическая болезнь сердца [31], высокий индекс массы тела [34], экспозиция к высоким уровням озона и диоксида азота в атмосфере [35]. В некоторых исследованиях повышенная предрасположенность к обострениям ИЛФ отмечена у бывших курильщиков [74], но эти данные не подтвердились в других исследованиях [15, 75].

В ретроспективном исследовании, посвященном пациентам с ИЛФ и раком легкого, выявлено, что при проведении химиотерапии у 22 % пациентов развиваются обострения ИЛФ [76]. По данным этой работы, наиболее безопасной опцией химиотерапии оказалась схема тегафур—гимерацил—отерацил калия (S-1) и этопозид. Более того, описан клинический случай развития обострения ИЛФ у больного раком легкого и субклиническим течением ИЛФ после гипофракционированной стереотаксической радиотерапии [77].

Прогноз

Обострение ИЛФ является жизнеугрожающим событием, летальность при этом достаточно высока. Предполагается, на обострения приходится 35–46 % всех причин смерти от ИЛФ [34, 78, 79]. По данным большинства исследований, внутригоспитальная летальность при обострении ИЛФ составляет > 50 % [14, 15, 17, 18, 78], а средняя выживаемость больных после обострения колеблется от 1 до 4 мес. [15, 57, 75]. Летальность пациентов ИЛФ через 1 мес. после начала обострения составляет 37–53 % [35, 80], а через 3 мес. — 64–74 % [17, 80]. Высока также летальность (34–83 %) при обострении других ИЗЛ [81–83], а при обострении гиперчувствительного пневмонита она достигает 75–100 % [84, 85].

Неблагоприятными прогностическими факторами при обострении ИЛФ являются исходно низкие функциональные показатели (ФЖЕЛ и ДСЛ), а также показатели газообмена [15, 34, 57]. Более высокий индекс фиброза по данным КТВР также является фактором негативного прогноза при обострении ИЛФ [17–19]. С другой стороны, доля лимфоцитов в жидкости БАЛ > 15 % предполагает более

благоприятный исход при обострении ИЛФ [29]. Предсказать прогноз при обострении ИЛФ позволяют также некоторые биомаркеры периферической крови — ЛДГ [17, 57], СРБ [15], KL-6 [17], циркулирующие фиброциты [48] и анти-HSP70 аутоантитела [85]. Относительно недавно *T.Kishaba et al.* предложена классификация тяжести обострения ИЛФ, в которую включены некоторые из этих прогностических факторов [17].

Экономическое бремя, связанное с обострениями ИЛФ, также очень велико [86, 87], т. к. многие пациенты очень длительное время находятся в стационарах, в т. ч. ОРИТ, и потребляют значительные ресурсы здравоохранения. По данным *Spanish National Health System*, средняя стоимость 1 обострения ИЛФ составляет 11 666 евро [86]. В другом исследовании, проведенном в США, были получены очень похожие результаты — стоимость 1 обострения ИЛФ составила 14 731 доллар США [87]. Все эти данные демонстрируют высокое персональное и социальное значение обострений ИЛФ и потребность в дополнительных исследованиях по изучению методов их профилактики и лечения.

Лечение

В настоящее время приходится констатировать, что методы терапии обострений ИЛФ, эффективность которых была бы доказана в РКИ, отсутствуют. В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальные препараты (АБП) [11, 13, 15, 83]. В международных руководствах, посвященных ИЛФ, даются т. н. «слабые» рекомендации по использованию ГКС во время обострений ИЛФ, т. к. вся доказательная база основана лишь на отдельных клинических случаях, а летальность при использовании такой терапии очень высока [1, 12].

В тех же руководствах говорится о том, что при обострении ИЛФ наибольшее значение имеют проведение поддерживающей терапии, включающей обеспечение кислородотерапии при развитии гипоксемии, а также паллиативная помощь [1, 12]. В отношении механической вентиляции легких при обострении ИЛФ существуют различные точки зрения [1, 12, 13]. С учетом того, что летальность среди больных ИЛФ, получающих механическую вентиляцию, превышает 90 %, в международных руководствах даются «слабые» рекомендации против использования механической вентиляции во время обострений ИЛФ [1]. Подчеркивается, что данное решение должно приниматься на персональной основе с участием врача, самого пациента и его семьи при индивидуальной поддерживающей терапии [1]. В ряде случаев механическая вентиляция легких или даже экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть использованы как «мостики» к трансплантации [1, 88]. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании показано, что летальность среди больных ИЛФ, получающих респираторную

поддержку, постепенно снижается, и на сегодняшний день составляет в среднем около 50 % [89].

К настоящему времени опубликовано несколько небольших исследований, посвященных медикаментозной терапии обострений ИЛФ. Так, в нерандомизированных исследованиях показано, что при обострении ИЛФ наиболее эффективно применение комбинации ГКС с такролимусом [75] или циклоспорином [90–92] по сравнению с монотерапией ГКС. К другим вмешательствам, продемонстрировавшим положительный эффект при обострении ИЛФ, можно отнести терапию ритуксимабом, внутривенным иммуноглобулином и плазмаферезом [93], гемоперфузию через колонку с полимиксином В [94–96] и терапию внутривенным тромбомодулином [97–100]. Однако все перечисленные исследования являлись открытыми наблюдательными, при их проведении использовались либо исторический контроль, либо контроль в виде отсутствия всякой терапии; кроме того, из данных исследований исключались наиболее тяжелые пациенты [13].

В РКИ [101] изучалась схема назначения АБП при обострении ИЛФ в соответствии с концентрацией прокальцитонина крови, однако различий между группами сравнения (контроль прокальцитонина или эмпирическая терапия) по таким исходам, как потребность в механической вентиляции или смертность, не получено.

В нескольких открытых исследованиях также изучались эффекты комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессорами, например, таких как циклофосфамид, однако эффективность такой терапии также невысока [19, 102].

Среди работ, посвященных терапевтическим подходам при обострении ИЛФ, необходимо упомянуть исследование, посвященное подходу к лечению обострений ИЛФ без ГКС: при развитии обострения ИЛФ предшествующая иммуносупрессивная терапия немедленно прекращалась, и все пациенты получали только АБП широкого спектра и поддерживающую терапию [103]. Средняя выживаемость пациентов с обострением ИЛФ в данном исследовании составила 1,73 мес., или около 50 %. Интересно, что достоверно лучшая выживаемость после развития обострения ИЛФ была отмечена у тех больных, которые до развития эпизода обострения совсем не получали иммуносупрессивной терапии. Одногодичная выживаемость среди больных, никогда не леченных иммуносупрессорами, составила 65 %, а среди ранее получавших такую терапию — 17 %. К сожалению, в данном исследовании не изучалась эффективность высоких доз ГКС в период обострения. Тем не менее в данной работе подчеркиваются отсутствие доказательной базы терапии обострений ИЛФ и необходимость дальнейших исследований в этой области.

Профилактика

По результатам анализа 3 крупных РКИ продемонстрированы протективный эффект антирефлюксной

терапии (в основном ингибиторы протонной помпы) и уменьшение числа обострений ИЛФ [59].

Определенным протективным эффектом обладают и антифибротические препараты, хотя по-прежнему точные данные о том, следует ли прекращать или продолжать терапию нинтеданибом или пирфенидоном во время обострения ИЛФ, отсутствуют. В исследовании II фазы отмечено значительно меньше обострений у пациентов с ИЛФ, принимающих пирфенидон, по сравнению с плацебо [104]. В крупных РКИ III фазы ASCEND и CAPACITY, посвященных изучению эффективности пирфенидона при ИЛФ, обострения не являлись конечной точкой исследований [105, 106], однако по результатам проведенного позже объединенного анализа этих исследований показано, что на фоне терапии пирфенидоном у больных ИЛФ отмечен достоверно меньший риск госпитализаций, связанных с респираторными событиями [107]. Также необходимо добавить, что использование пирфенидона до хирургических операций позволяет снизить число послеоперационных обострений ИЛФ [108].

В отличие от работ, в которых изучалось воздействие пирфенидона, в исследованиях, посвященных эффективности нинтеданиба при ИЛФ, обострения ИЛФ анализировались как ключевая конечная точка. В исследовании TOMORROW в группе нинтеданиба отмечено увеличение времени до 1-го обострения [109]; в одном из репликативных исследований INPULSIS терапия нинтеданибом также привела к значительному снижению числа обострений ИЛФ по сравнению с терапией плацебо (отношение рисков (ОР) — 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,19–0,77; $p = 0,005$) [33]. По результатам объединенного анализа исследований INPULSIS продемонстрировано, что при терапии нинтеданибом риск подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных в результате централизованной экспертной оценки данных наблюдения, снизился на 68 %, т. е. подтвержден протективный эффект антифибротической терапии [42].

По результатам другого анализа исследований INPULSIS, частота обострений ИЛФ, диагностированных исследователями, составила 5,3 и 8,2 случая на 100 пациенто-лет в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,40–1,04; $p = 0,07$) [110]. Частота подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных экспертами, составила 2,2 и 5,8 случая на 100 пациенто-лет в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (ОР — 0,37; 95%-ный ДИ — 0,19–0,72; $p = 0,003$). В этом же анализе продемонстрировано снижение смертности среди лиц, принимавших нинтеданиб после перенесенного или предполагаемого обострения по сравнению с плацебо [110]. Кроме того, по данным объединенного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS продемонстрировано снижение обострений ИЛФ на фоне терапии нинтеданибом на 47 % (95%-ный ДИ — 0,34–0,83; $p = 0,0047$) [33, 109].

Кроме потенциально эффективной терапии, известны также терапевтические подходы, которые не обладают никаким протективным эффектом при ИЛФ; к таковым относятся монотерапия N-ацетилцистеином [111], применение силденафила [112], бозентана [113], интерферона- γ -1b [114], варфарина [115], амбризентана [116], иматиниба [117]; при комбинированной «тройной» терапии (преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин) риск развития обострений ИЛФ может даже возрастать [118].

Заключение

Обострение ИЛФ является серьезным событием с очень высоким риском летального исхода. Важной задачей являются ранняя диагностика обострений и выявление больных ИЛФ с высоким риском развития обострений. Необходимо проведение РКИ по изучению потенциальных методов терапии обострений ИЛФ. Современное пересмотренное определение обострения ИЛФ, вероятно, позволит упростить подходы к диагностике данного события и проводить хорошо спланированные клинические исследования в области ИЛФ [13]. Следует также отметить, что в будущем потребуются поиск наиболее совершенного определения обострения ИЛФ. Возможно, легко получаемые биомаркеры (например, из периферической крови) являются тем потенциальным инструментом, который в будущем поможет диагностировать развитие обострения ИЛФ до того, как появятся клинические признаки и изменения на КТВР. Проведение ежедневной домашней спирометрии, возможно, является тем потенциальным методом, который поможет изучить клиническое течение ИЛФ и выявлять развитие обострений на более ранних этапах [72].

Таким образом, в реальной практике необходимо планирование будущих исследований по изучению возможностей ежедневной домашней спирометрии у больных ИЛФ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.

3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: новая парадигма. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122.
4. Bjaraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
5. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.
7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest*. 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.
9. Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мерзоева З.М. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2006; (4): 123–127.
10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.00022703.
11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
13. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.00114004.
15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.
16. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (1): 79–83. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976924.
17. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014; 192 (1): 141–149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0.
18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
19. Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.
20. Usui Y., Kaga A., Sakai F. et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Br. Med. J. Open*. 2013; 3 (7): pii: e002971. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
21. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis under-going surgical lung biopsy. *Chest*. 2005; 128: 3310–3315. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
22. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология*. 2005; (4): 65–69.
23. Churg A., Muller N.L., Silva C.I., Wright J.L. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (2): 277–284. DOI: 10.1097/01.pas.0000213341.70852.9d.
24. Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.00004404.
25. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/ajplung.90637.2008.
26. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
27. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Br. Med. J. Open*. 2012; 2 (3): e000988. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000988.
28. Arcadu A., Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.
29. Takei R., Arita M., Kumagai S. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *BMC. Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.
30. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.
31. Collard H.R., Yow E., Richeldi L. et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir. Res.* 2013; (14): 73. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.
32. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.
33. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
34. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27 (2): 103–110.
35. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.
36. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir. Investig.* 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.
37. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern. Med.* 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.
38. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.

39. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
40. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.
41. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
42. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
43. Kuhn C. 3rd, Boldt J., King T.E. Jr et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1693–1703. DOI: doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1693.
44. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (2): 167–175. DOI: 10.1164/rccm.200810-1596OC.
45. Mukae H., Iiboshi H., Nakazato M. et al. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2002; 57 (7): 623–628. DOI: 10.1136/thorax.57.7.623.
46. van Wetering S., Sterk P.J., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Defensins: key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1131–1138. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70004-7.
47. Ganz T., Lehrer R.I. Defensins. *Curr. Opin. Immunol.* 1994; 6 (4): 584–589. DOI: 10.1016/0952-7915(94)90145-7.
48. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
49. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J. et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.* 1994; 1 (1): 71–81.
50. Gomperts B.N., Strieter R.M. Fibrocytes in lung disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (3): 449–456. DOI: 10.1189/jlb.0906587.
51. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemo-kine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004; 25 (12): 677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
52. Schupp J.C., Binder H., Jager B. et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015; 10 (1): e0116775. DOI: 10.1371/journal.pone.0116775.
53. Ushiki A., Yamazaki Y., Hama M. et al. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Investig.* 2014; 52 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.07.005.
54. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1698–1702. DOI: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
55. Huie T.J., Olson A.L., Cosgrove G.P. et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology.* 2010; 15 (6): 909–917. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.
56. Molyneaux P.L., Cox M.J., Wells A.U. et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.
57. Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1159/000329891.
58. Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.
59. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet. Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
60. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.00050911.
61. Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ezs147.
62. Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg. Toda.* 2011; 41 (7): 914–921. DOI: 10.1007/s00595-010-4384-z.
63. Watanabe A., Higami T., Ohori S. et al. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136 (5): 1357–1363.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.016.
64. Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.
65. Ghatol A., Ruhl A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00408-012-9389-5.
66. Choi S.M., Lee J., Park Y.S. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.
67. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.
68. Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.
69. Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after cryobiopsy. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.
70. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.
71. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.
72. Russell A.M., Adamali H., Molyneaux P.L. et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idio-

- pathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (8): 989–997. DOI: 10.1164/rccm.201511-2152OC.
73. Judge E.P., Fabre A., Adamali H.I., Egan J.J. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 93–100. DOI: 10.1183/09031936.00115511.
74. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
75. Horita N., Akahane M., Okada Y. et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 189–195. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4327.
76. Kakiuchi S., Hanibuchi M., Tezuka T. et al. Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1. *Respir. Investig.* 2017; 55 (2): 145–152. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.10.008.
77. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat. Med.* 2008; 26 (8): 504–507. DOI: 10.1007/s11604-008-0261-8.
78. Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., Ryu J.H. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007; 132 (1): 50–57. DOI: 10.1378/chest.07-0104.
79. Jeon K., Chung M.P., Lee K.S. et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.013.
80. Seo Y., Abe S., Kurahara M. et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2006; 45 (18): 1033–1038. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.6018.
81. Tachikawa R., Tomii K., Ueda H. et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012; 83 (1): 20–27. DOI: 10.1159/000329893.
82. Olson A.L., Huie T.J., Groshong S.D. et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* 2008; 134 (4): 844–850. DOI: 10.1378/chest.08-0428.
83. Suda T., Kaida Y., Nakamura Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir. Med.* 2009; 103 (6): 846–853. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.019.
84. Miyazaki Y., Tateishi T., Akashi T. et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2008; 134 (6): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.08-0866.
85. Kahloon R.A., Xue J., Bhargava A. et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 768–775. DOI: 10.1164/rccm.201203-0506OC.
86. Morell F., Esser D., Lim J. et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain—results of a Delphi Panel. *BMC. Pulm. Med.* 2016; (16): 7. DOI: 10.1186/s12890-016-0168-6.
87. Yu Y.F., Wu N., Chuang C.C. et al. Patterns and economic burden of hospitalizations and exacerbations among patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2016; 22 (4): 414–423. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.4.414.
88. Bozso S., Sidhu S., Garg M. et al. Canada's longest experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 186–189. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.039.
89. Rush B., Wiskar K., Berger L., Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.
90. Inase N., Sawada M., Ohtani Y. et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern. Med.* 2003; 42 (7): 565–570. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.565.
91. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2005; 44 (11): 1144–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1144.
92. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A. et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (2): 109–115. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2359.
93. Donahoe M., Valentine V.G., Chien N. et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.
94. Abe S., Azuma A., Mukae H. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med.* 2012; 51 (12): 1487–1491. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6965.
95. Oishi K., Aoe K., Mimura Y. et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern. Med.* 2016; 55 (24): 3551–3559. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6056.
96. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.032.
97. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration.* 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828.
98. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 233–240. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.04.008.
99. Kataoka K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 148 (2): 436–443. DOI: 10.1378/chest.14-2746.
100. Hayakawa S., Matsuzawa Y., Irie T. et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 38. DOI: 10.1186/s40248-016-0074-z.
101. Ding J., Chen Z., Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (7): 903–907. DOI: 10.7150/ijms.4972.
102. Yokoyama T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3222.
103. Papiiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 162. DOI: 10.1186/s12890-015-0146-4.
104. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1040–1047. DOI: 10.1164/rccm.2004.04-571OC.

105. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
106. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
107. Ley B., Swigris J., Day B.M. et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 756–761. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
108. Iwata T., Yoshida S., Nagato K. et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg. Today.* 2015; 45 (10): 1263–1270. DOI: 10.1007/s00595-014-1071-5.
109. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
110. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
111. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
112. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
113. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
114. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
115. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
116. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
117. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
118. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
3. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm. *Terapevticheskij arkhiv.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122 (in Russian).
4. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
5. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.
7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest.* 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.
9. Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M. An acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya.* 2006; (4): 123–127 (in Russian).
10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.00022703.
11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
13. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.00114004.
15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.
16. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (1): 79–83. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976924.
17. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2014; 192 (1): 141–149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0.
18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
19. Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.
20. Usui Y., Kaga A., Sakai F. et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Br. Med. J. Open.* 2013; 3 (7): pii: e002971. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.

Поступила 31.07.18

References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).

21. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis under-going surgical lung biopsy. *Chest*. 2005; 128: 3310–3315. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
22. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Diffuse alveolar damage of the lung: etiology, pathogenesis and pathology. *Pul'monologiya*. 2005; (4): 65–69 (in Russian).
23. Churg A., Muller N.L., Silva C.I., Wright J.L. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (2): 277–284. DOI: 10.1097/01.pas.00000213341.70852.9d.
24. Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.00004404.
25. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/ajplung.90637.2008.
26. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
27. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Br. Med. J. Open*. 2012; 2 (3): e000988. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000988.
28. Arcadu A., Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.
29. Takei R., Arita M., Kumagai S. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *BMC. Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.
30. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.
31. Collard H.R., Yow E., Richeldi L. et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir. Res.* 2013; (14): 73. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.
32. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.
33. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
34. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27 (2): 103–110.
35. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.
36. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir. Investig.* 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.
37. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern. Med.* 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.
38. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
39. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
40. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.
41. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
42. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
43. Kuhn C. 3rd, Boldt J., King T.E. Jr et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1693–1703. DOI: doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1693.
44. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (2): 167–175. DOI: 10.1164/rccm.200810-1596OC.
45. Mukae H., Iiboshi H., Nakazato M. et al. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2002; 57 (7): 623–628. DOI: 10.1136/thorax.57.7.623.
46. van Wetering S., Sterk P.J., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Defensins: key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1131–1138. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70004-7.
47. Ganz T., Lehrer R.I. Defensins. *Curr. Opin. Immunol.* 1994; 6 (4): 584–589. DOI: 10.1016/0952-7915(94)90145-7.
48. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
49. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J. et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.* 1994; 1 (1): 71–81.
50. Gomperts B.N., Strieter R.M. Fibrocytes in lung disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (3): 449–456. DOI: 10.1189/jlb.0906587.
51. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemo-kine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004; 25 (12): 677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
52. Schupp J.C., Binder H., Jager B. et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116775. DOI: 10.1371/journal.pone.0116775.
53. Ushiki A., Yamazaki Y., Hama M. et al. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Investig.* 2014; 52 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.07.005.
54. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1698–1702. DOI: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
55. Huie T.J., Olson A.L., Cosgrove G.P. et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology*. 2010; 15 (6): 909–917. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.
56. Molyneaux P.L., Cox M.J., Wells A.U. et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idio-

- pathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.
57. Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1159/000329891.
 58. Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.
 59. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet. Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
 60. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.00050911.
 61. Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ezs147.
 62. Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg. Toda.* 2011; 41 (7): 914–921. DOI: 10.1007/s00595-010-4384-z.
 63. Watanabe A., Higami T., Ohori S. et al. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136 (5): 1357–1363.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.016.
 64. Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.
 65. Ghatol A., Ruhl A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00408-012-9389-5.
 66. Choi S.M., Lee J., Park Y.S. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.
 67. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.
 68. Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.
 69. Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after cryobiopsy. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.
 70. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.
 71. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.
 72. Russell A.M., Adamali H., Molyneaux P.L. et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (8): 989–997. DOI: 10.1164/rccm.201511-2152OC.
 73. Judge E.P., Fabre A., Adamali H.I., Egan J.J. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 93–100. DOI: 10.1183/09031936.00115511.
 74. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
 75. Horita N., Akahane M., Okada Y. et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 189–195. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4327.
 76. Kakiuchi S., Hanibuchi M., Tezuka T. et al. Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1. *Respir. Investig.* 2017; 55 (2): 145–152. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.10.008.
 77. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat. Med.* 2008; 26 (8): 504–507. DOI: 10.1007/s11604-008-0261-8.
 78. Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., Ryu J.H. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007; 132 (1): 50–57. DOI: 10.1378/chest.07-0104.
 79. Jeon K., Chung M.P., Lee K.S. et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.013.
 80. Seo Y., Abe S., Kurahara M. et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2006; 45 (18): 1033–1038. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.6018.
 81. Tachikawa R., Tomii K., Ueda H. et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012; 83 (1): 20–27. DOI: 10.1159/000329893.
 82. Olson A.L., Huie T.J., Groshong S.D. et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* 2008; 134 (4): 844–850. DOI: 10.1378/chest.08-0428.
 83. Suda T., Kaida Y., Nakamura Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir. Med.* 2009; 103 (6): 846–853. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.019.
 84. Miyazaki Y., Tateishi T., Akashi T. et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2008; 134 (6): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.08-0866.
 85. Kahloun R.A., Xue J., Bhargava A. et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 768–775. DOI: 10.1164/rccm.201203-0506OC.
 86. Morell F., Esser D., Lim J. et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain—results of a Delphi Panel. *BMC. Pulm. Med.* 2016; (16): 7. DOI: 10.1186/s12890-016-0168-6.
 87. Yu Y.F., Wu N., Chuang C.C. et al. Patterns and economic burden of hospitalizations and exacerbations among patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2016; 22 (4): 414–423. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.4.414.
 88. Bozsó S., Sidhu S., Garg M. et al. Canada's longest experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to

- lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 186–189. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.039.
89. Rush B., Wiskar K., Berger L., Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.
90. Inase N., Sawada M., Ohtani Y. et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern. Med.* 2003; 42 (7): 565–570. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.565.
91. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2005; 44 (11): 1144–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1144.
92. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A. et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (2): 109–115. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2359.
93. Donahoe M., Valentine V.G., Chien N. et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.
94. Abe S., Azuma A., Mukae H. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med.* 2012; 51 (12): 1487–1491. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6965.
95. Oishi K., Aoe K., Mimura Y. et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern. Med.* 2016; 55 (24): 3551–3559. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6056.
96. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61 (1): 84–89. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.032.
97. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration*. 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828.
98. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 233–240. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.04.008.
99. Kataoka K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 148 (2): 436–443. DOI: 10.1378/chest.14-2746.
100. Hayakawa S., Matsuzawa Y., Irie T. et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 38. DOI: 10.1186/s40248-016-0074-z.
101. Ding J., Chen Z., Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (7): 903–907. DOI: 10.7150/ijms.4972.
102. Yokoyama T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3222.
103. Papiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 162. DOI: 10.1186/s12890-015-0146-4.
104. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1040–1047. DOI: 10.1164/rccm.2004.04-571OC.
105. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
106. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
107. Ley B., Swigris J., Day B.M. et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 756–761. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
108. Iwata T., Yoshida S., Nagato K. et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg. Today*. 2015; 45 (10): 1263–1270. DOI: 10.1007/s00595-014-1071-5.
109. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
110. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
111. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
112. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
113. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
114. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
115. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
116. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
117. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
118. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.

Received July 31, 2018